

特表平7-501335

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)2月9日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 9/70	3 4 1	9455-4C	
	3 5 2	9455-4C	
C 0 7 J 1/00		9051-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平5-509788
 (86) (22) 出願日 平成4年(1992)11月24日
 (85) 翻訳文提出日 平成6年(1994)5月19日
 (86) 国際出願番号 PCT/EP92/02704
 (87) 国際公開番号 WO93/10772
 (87) 国際公開日 平成5年(1993)6月10日
 (31) 優先権主張番号 TO91A000907
 (32) 優先日 1991年11月25日
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, FI, JP, U S

(71) 出願人 ロッタ リサーチ ラボラトリウム ソチ
 エタ ベル アツィオニ
 イタリア共和国 アイー20052 モンザ
 7 ビア バロサ ディ ソブラ
 (72) 発明者 ロバティ、ルイジ
 イタリア共和国 アイー20052 モンザ
 28 ビア バロサ ディ ソブラ
 (72) 発明者 ロバティ、ルチオ
 イタリア共和国 アイー20052 モンザ
 1 ビア ラマソッティ
 (74) 代理人 弁理士 中島 淳 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エストラジオール経皮投与用のアクリル系接着性共重合マトリックスを備えた新規な調合物

(57) 【要約】

本発明はエストラジオール-17βを皮膚に長期にわたって放出する経皮薬用膏剤に関する。本経皮膏剤は外側カバーと、重量百分率で1%～5%のエストラジオール-17βを含むマトリックスと、使用の際に除去される保護ライナーから形成される。マトリックスは感圧接着性アクリル共重合体から形成され、その中に活性成分を溶解又は分散してある。このアクリル共重合体はアクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸メチル、アクリル酸、酢酸ビニル、アクリル酸ヒドロキシエチル又はそれらの混合物のラジカル重合によって得られ、もし必要ならば、それらの他の物質を重量百分率で0.5%未満の量添加することができる。

BEST AVAILABLE COPY

請求の範囲

1. 水を透さないフィルム（外側カバー）に支持され、使用時に取り除く保護ライナーで被覆され、且つ内部に活性成分を溶解又は分散した感圧接着性重合体（マトリックス）から成る、 17β -エストラジオールを皮膚に長期にわたって放出する経皮薬用剤。
2. 感圧接着性重合体が、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸メチル、アクリル酸、酢酸ビニル、アクリル酸ヒドロキシエチル又はそれらの混合物のラジカル重合によって得られ、もし適当ならばその他の物質が重量百分率でマトリックスの 0.5% 未満の量で接着性重合体に添加され得ることを特徴とする請求の範囲第1項記載の経皮薬用剤。
3. 感圧接着性重合体が、マトリックスの重量百分率で約 50%~70%（好ましくは 55%~65%、特に 61%~64%）のアクリル酸2-エチルヘキシルと、約 20%~40%（好ましくは 24%~32%、特に 25%~28%）のアクリル酸メチルと、約 2%~8%（好ましくは 3%~5%、特に 4%~5%）のアクリル酸と、約 2%~10%（好ましくは 3%~7%、特に 4%~5%）の酢酸ビニルと、約 0.5%~3%（好ましくは 0.7%~1.5%、特に約1%）のアクリル酸ヒドロキシエチルとのラジカル重合により得られることを特徴とする請求の範囲第2項記載の経皮薬用剤。
4. 接着性重合体の重量に対して約 1%~5%、好ましくは 2.0%~2.5%の 17β -エストラジオールを含有することを特徴とする請求の範囲第1項乃至第3項のいずれか1項記載の経皮薬用剤。
5. $18\sim 20\text{ cm}^2$ の薬剤面積当たり約 4 mg の 17β -エストラジオールを含むことを特徴とする請求の範囲第1項乃至第4項のいずれか1項記載の経皮薬用剤。
6. 前記薬剤が、片面又は両面に好ましくはシリコンを塗布した好ましくは紙のシートから構成された、除去可能な保護ライナーを有することを特徴とする請求の範囲第1項乃至第5項のいずれか1項記載の経皮薬用剤。

薄い可溶性の水を透さない材料のフィルムを接着剤マトリックスの層の上に貼り付ける、又は外側カバーの上に塗布した接着剤マトリックスの上に保護ライナーのフィルムを貼り付ける、そして

- 上述のように製造した複合薬用フィルムを、治療に必要な活性成分の量を含む適当な形状と寸法の部分に裁断する。

7. 外側カバーが、水を透さない材料、好ましくはポリエステル、ポリウレタン、ポリエチレン及び/又はポリ塩化ビニルのグループから選ばれた材料のフィルムから構成されていることを特徴とする請求の範囲第1項乃至第6項のいずれか1項記載の経皮薬用剤。
 8. 活性成分として 17β -エストラジオールを含む感圧接着性重合体を除去可能な保護ライナーの上に塗布し、次いで、その上を外側カバーで覆う、或いは 17β -エストラジオールを含む感圧接着性重合体を、外側カバーのフィルムの上に塗布し、製造の最後の工程で保護ライナーで覆う、或いは 17β -エストラジオールを含む感圧接着性重合体を中間ライナーの上に塗布し、次に重合体と強く接着するように外側カバーのフィルムで覆い、この方法による最後の工程で中間ライナーを取り除いて保護ライナーと取り替える。
- ことを特徴とする、請求の範囲第1項乃至第7項のいずれか1項記載の経皮薬用剤を製造するためのプロセス。
9. 次の工程を特徴とする請求の範囲第8項記載の経皮薬用剤を製造するためのプロセス：
 - 感圧接着性重合体を有機溶剤に溶解して接着剤混合物を調製する、
 - 有機溶剤又は混合溶剤に溶解又は微細に懸濁した 17β -エストラジオールを、感圧接着性重合体の乾燥重量に対して重量百分率で1%~5%の濃度で接着剤混合物に攪拌して溶解又は分散する、
 - 得られた混合物を、随意に、その溶剤の一部を蒸発して濃縮し、これを好ましくは片面又は両面にシリコンを塗布した好ましくは紙から構成された除去可能な保護ライナーの上に塗布する、
 - 或いは前記接着剤混合物を外側カバーのフィルムの上に塗布し、製造の最後の工程で保護ライナーで覆う、
 - 或いは前記接着剤混合物を中間ライナーに塗布し、次に重合体と強く接着するように外側カバー用フィルムで覆い、この方法による最後の工程で中間ライナーを取り除いて保護ライナーと取り替える、
 - 残存溶剤を $30^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度で減圧して又は減圧しないで、蒸発させる、
 - 前述の製造プロセスの第一の工程に従って、薬剤の外側カバーを形成する

明細書

エストラジオール経皮投与用のアクリル系接着性
重合マトリックスを備えた新規な調合物

緒言

閉経後の女性には卵巣からの 17β -エストラジオールの分泌がなくなる。この生理学的現象は多くの女性の場合に泌尿生殖系統の進行性退行及び特有の血管運動神経障害の原因となり、又特に骨粗鬆症を伴うことがしばしば見受けられる。

これらの更年期症候群を外側からのエストロゲン系ホルモンの置換治療により防止できるが、 17β -エストラジオール（以下単にエストラジオールと称する）の経口投与には問題があり、このホルモンが腸及び肝臓内で変質し、そのためその代謝物質、例えば硫酸エストラジオール、エストロン及び硫酸エストロンの血中濃度が増加し、投与が長引いた場合には生体内に蓄積する。エストラジオールの経口投与の望ましくない作用の一つに、肝臓によるレニン基質などのタンパク質合成の増加があり、そのため動脈の血圧が高くなる可能性がある。

エストラジオールの経皮投与によりこの口からの経路を避けて、活性成分を直接全身循環系統に供給することができる。しかしエストラジオールは皮膚を透過して拡散するのが困難である。この点を改良するには、エストラジオールの吸収を促進し得る特殊な経皮システム、例えば特にそのために設計したエストラジオールを含有する感圧接着性薬剤、即ちエストラジオール経皮薬剤（以下「OTP」と称する）のようなシステムを開発する必要がある。

このOTPは「最初の経路の影響」を避けることができ、卵巣が生理的に作る量に匹敵する量のエストラジオールを直接全身循環系統に供給するので、これは経口投与に比べて治療上の大きな進歩である。

一般に用いられているOTPは一種の容器で、その中でエストラジオールを例えばヒドロキシプロピルセルロースでのり化したエタノールに溶解してある。この容器は膜に収めてあり、エストラジオールは膜を透過して皮膚に並

散する。このシステムにおいて、既に市場にあるOTPの場合には、この膜がOTPの拡散速度を限定する構成要素となる。

種々の特許が、拡散速度限定膜を備えたOTP、薬剤容器中にエストラジオールを溶解又は分散させるためのエタノールのような溶解剤を単独又は混合して使用すること、並びに皮膚による吸収の改善に關して出願されている。例えば英国特許 2158 355 ではプロピレングリコールとグリセリンとの種々の割合の混合物を使用し、米国特許 4 658 343 ではエストラジオールの皮膚浸透改善剤（「促進剤」）としてポリエチレングリコールモノラウレートを使用し、欧州特許 0 147 146では同じ目的にメントールを用いている。

このような拡散速度限定膜を備えた経皮システムには種々の問題があり、例えば膜に一つでも小孔ができれば、それは必ず経皮システム全体の支障を引き起こす。

これらのシステムでは、吸収促進剤の使用を必要とすることが多く、これは最終的には皮膚の表面層の細胞間結合を切断することによって作用する。この結果、確かに活性成分の皮膚の浸透を促進するが、しばしば皮膚の刺激又は感作を引き起こし、又吸収促進剤が皮膚を通して吸収されて好ましくない全身の副作用を生ずることもある。

一般に拡散速度限定膜を備えた経皮システムは活性成分を一定の速度で放出することができず、治療処置では通常、活性成分をある長い期間にわたって放出することを必要とするので、この点も欠点となる。

経皮システムのもう一つの可能な構造として所謂「モノリシック」システムが可能である。このシステムでは活性成分を「マトリックス」に溶解又は分散し、このマトリックスが薬剤の容器となり、更に感圧接着剤を含み、これらで経皮システムを皮膚に付着する。この場合のマトリックスからの活性成分の放出は、濃度傾斜による活性成分の化学ポテンシャルとマトリックス成分の熱力学的性質との作用による拡散によって行われる。

最近マトリックスシステムのOTPに関する多くの特許が公開された。例えば欧州特許 0 379 045にはアクリル重合体、エチレン・酢酸ビニル共重合体、ガム質及び接着剤から成るマトリックスに2%のエストラジオールを分散したシステムの記載があり、レシチン、ブチレンジグリコール、プロピレン

ように、接着剤は「クリープ」してはならない。既に指摘したように、皮膚の刺激や感作を避けるため、マトリックスは吸収促進剤を含まないようにすべきである。更に当然のことではあるが、薬剤を繰り返し又は長期使用した後でさえも、マトリックスの全ての配合成分が皮膚に影響しないことが必要である。

本発明の説明

本発明に記載のOTPのマトリックスを最適化するために幾つかの調合物を試験した。多くの調合物はアクリル共重合体をベースとし、マトリックスの接着性を向上するためにこれに種々の物質、例えばヒドロアビエチルアルコール、水和ロジンのグリセリルエステル、水和ロジンのペンタエステル、一部水和ロジンのメチルエステル、或いは α -メチルスチレン・スチレン共重合体を加えた。しかし、活性成分の結晶化又は放出速度の障害のためこれらの調合物は全て放棄せざるを得なかった。

この経験に基づいてモノリシック・マトリックスを開発したが、これはこれまでに公知の前述の経皮薬剤の主な欠点を除去或いは最小限に抑えたので、従来技術に対して大きな改善が達成された。事実、この新発明は、エストラジオールの経皮投与用の、かぶれたりしない、安定な、有効なシステムで、マトリックス中の活性成分の結晶化を防ぎ、血液中に活性成分の適切なレベルを長い間確保し、非常に優れた粘着力と接着性を有するシステムを提供する。

本発明によれば前述の特徴は、17 β -エストラジオールを皮膚に長期にわたって放出する、次の構成の経皮薬剤によって得られた、a) 外側のカバー（裏打ちフィルム）、

b) マトリックスを形成し、その中に活性成分が溶解又は分散した感圧接着性重合体（薬剤容器）、

c) 使用時に除去する保護ライナー。

本発明の対象はエストラジオールを皮膚に長期にわたって放出するための新規の経皮薬剤で、適当な感圧接着性共重合体の中に活性成分を溶解又は分散しており、意外にも皮膚による薬剤の吸収を改善するための物質（促進剤）や活性成分の過飽和溶液を必要としないので、皮膚に対する影響やシステム

ジグリコールが吸収促進剤として使用される。欧州特許 0 371 496記載のOTPでは、アクリル重合体、酢酸ビニル、ガム質及びシリコンから成り、オレイン酸、エタノール、グリコールの様な種々の促進剤を含むマトリックスにエストラジオールが分散してある。日本特許 02 196 714 ではエチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとをベースとした共重合体と、C₁~C₁₀のアルコールにより形成された脂肪酸エステルよりなる吸収促進剤とから成るマトリックスを用いている。又欧州特許 0 341 202では促進剤としてメチルピロリドンとユーカリブトールとを使用する。最後の例として欧州特許 88 394.3 A があり、その経皮薬剤は促進剤としてポリソルベート 80、ポリオキシエチレンエーテル、及び高分子量の脂肪族アルコールを含有する。

以上の特許から明らかな点は、エストラジオールの皮膚による吸収を改善するための促進剤の使用である。

促進剤の使用に伴う欠点（皮膚の刺激、全身的副作用）を避けるために、活性成分の吸収をマトリックス中の活性成分の熱力学的活性を例えば濃度を増して高めることにより改善することができる。しかしこの方法では、活性成分の溶解度が限られているので、マトリックスが過飽和の状態になり易い。この過飽和の状態を安定にするには、マトリックスに添加剤を加える必要がある（例えばドイツ特許 3 933 460 参照）。しかし添加剤を加えても、このシステムは準安定状態に止まり、配合した活性成分が時間と共に結晶化して皮膚を拡散する推進力である熱力学的活性が低下する。従ってこれらのシステムの物理的安定性が予測できない。又活性成分の結晶化は経皮薬剤の接着性を変化して、マトリックスの皮膚への付着と薬剤の確実な吸収を損なう結果となる。

従って、「モノリシック」経皮薬剤のマトリックスは幾つかの前記条件を満たさねばならない。即ち、活性成分は充分の熱力学的ポテンシャルを備え、しかも時間的に安定である必要がある。マトリックスは又薬剤を皮膚に付着するための感圧接着剤を含むので、これはよい「粘着」特性を持たなければならない。しかしながらこの薬剤を使用後に皮膚から容易に引き剥がすことができ、その引き剥がし操作の際マトリックスは外側のカバーの方に付着して皮膚には残らないことが必要である。又薬剤が容器に付着することのない

全体の安定性に関する問題が起こらない。

一つの特定の実施例は、接着性共重合体の構成成分がアクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸メチル、アクリル酸、酢酸ビニル、アクリル酸ヒドロキシエチル又はそれらの混合物のラジカル重合によって得られ、その他の添加剤が必要ならば重量百分率で接着性共重合体の 0.5% 未満であることを特徴とする経皮薬剤に関する。

本発明のもう一つの特定の実施例は、マトリックスの接着性共重合体が重量百分率で約 50%~70%（好ましくは 55%~65%、特に 61%~64%）のアクリル酸2-エチルヘキシルと、約 20%~40%（好ましくは 24%~32%、特に 25%~28%）のアクリル酸メチルと、約2%~8%（好ましくは3%~5%、特に4%~5%）のアクリル酸と、約2%~10%（好ましくは3%~7%、特に4%~5%）の酢酸ビニルと、約0.5%~3%（好ましくは0.7%~1.5%、特に約 1%）のアクリル酸ヒドロキシエチルとのラジカル重合で得られた、経皮薬剤に関する。

0.5%未満のその他の物質をマトリックスの接着性と強度とを改善するため使用してもよい。

従来技術では、除去可能な保護ライナーの上の接着剤のクリープを防止して、薬剤が容器に粘着するのを防ぐために、チタンアセチルアセトネートのような架橋剤を示唆しているが、本発明によれば接着性共重合体には架橋剤は使用していない。クリープの問題は意外にも上述のラジカル反応により得られた共重合体を使用すれば避けらる。

本発明のOTPは、接着性共重合体に対して重量百分率で 1%~5%、好ましくは 2.0%~2.5%の17 β -エストラジオールを含有することを特徴とする。

本発明の一つの特定の実施例は 18~20 cm² の薬剤面積当たり約 4 mg の17 β -エストラジオールを含む経皮薬剤に関する。

経皮薬剤の本発明の一つの特定の実施例は、薬剤の裏打ちフィルム（薄板）の形成用の、薄い可換性の水を通さない材料、好ましくはポリエステル、ポリウレタン、ポリエチレン及び/又はポリ塩化ビニルのグループから選ばれた材料のフィルムから成る適当な保護材料の外側カバーを備える。最後に本発明の経皮薬剤は、好ましくは片面又は両面にシリコンを塗布した紙又はポリエステルフィルムで構成され且つ、使用時に経皮薬剤を損なうこと

なく容易に剥がすことのできる、除去可能な保護ライナーを有する。

本発明のもう一つの実施例は、17 β -エストラジオールを長期間にわたって放出する経皮剤の製造プロセスに関し、このプロセスは、活性成分として17 β -エストラジオールを含む感圧接着性共重合体を除去可能な保護ライナーに塗布し、その上を外側カバーとなるもう一つのライナーで覆うことを特徴とする。或いは17 β -エストラジオールを含む感圧接着性共重合体を、外側カバーとなる水を通さないフィルムの上に塗布し、次に保護ライナーで覆う。更に別法としては17 β -エストラジオールを含む感圧接着性共重合体を中間ライナー（普通シリコン処理紙のシート）に塗布し、これを共重合体と強く接着する外側カバー用フィルムで覆う。最後の製造工程で中間ライナーを剥がして保護ライナーと取り替える。

特許請求の範囲に記載のプロセスの好ましい実施例によれば、経皮剤は次のように製造することができる。

- 感圧接着性共重合体を有機溶剤に溶解する（接着剤混合物）、
- 有機溶剤又は混合溶剤に溶解又は分散した17 β -エストラジオールを、感圧接着性共重合体の乾燥重量に対して重量百分率で1%~5%の濃度となるように接着剤混合物に攪拌により溶解又は分散する、
- 得られた混合物をその溶剤の一部を蒸発させて濃縮し、これを好ましくは片面又は両面にシリコンを塗布した紙又はポリエステルフィルムから成る除去可能な保護ライナーの上に塗布する、
- 或いは好ましくはポリエステル、ポリウレタン、ポリエチレン及び/又はポリ塩化ビニルのグループから選ばれた水を通さない材料から成る外側カバーのフィルムの上に前記混合物を塗布する、更に別法として好ましくは片面又は両面にシリコン処理した好ましくは紙のシートから成る中間ライナーに混合物を塗布する、
- 溶剤を30°C~80°Cの温度で常圧又は減圧下で蒸発させる、
- 前述の略述した3種の工程の一つに従って、外側カバーを形成する薄い可換性の水を通さない材料のフィルムを貼り付けるか、又は最終の保護ライナーを貼り付けるか、或いは中間ライナーを剥がして最終の保護ライナーと取り替える、

例1

(エストラジオール 4 mg を含む経皮剤の製造)

活性成分として薬剤面積 18 cm² 当たり 4 mg の17 β -エストラジオールを含む本発明の経皮剤（以下「DERMESTRIL」と称する）の製造プロセスの一例を次に説明するが、本発明はこの例に限定されるものではない。

1038 g アクリル酸2-エチルヘキシル、520 g アクリル酸メチル、68 g アクリル酸、87 g 酢酸ビニル、及び 17 g アクリル酸ヒドロキシエチルのラジカル重合から得られた共重合体の混合物を酢酸エチル 3 l に溶解して接着剤混合物を調製した。

17 β -エストラジオール 40 g をイソプロピルアルコール 1 l と酢酸エチル 1.5 l との混合溶剤に溶解又は微細に懸濁し、この溶液を、上述の方法で調製した共重合体の混合物に攪拌しながら添加した。

この混合物を均質になるまで更に攪拌し、適当なライナーに塗布するのに適した粘度の混合物が得られるまで溶剤を蒸発させた。この活性成分を含む混合物をシリコン処理した紙又はポリエステルのフィルムに塗布し、30°C~80°Cの間の温度で乾燥して乾燥重量が約 98 g/m² (± 5%) のマトリックスのフィルムを作成した。これは乾燥マトリックス 1 m² 当たり約 2.2 g の17 β -エストラジオールに相当する。

最後に厚さ約 15 μ m のポリエステルフィルムを薬剤の外側カバーとしてマトリックスに貼り付けた。

活性成分約 4 mg を含む 18 cm² の面積の円形薬剤を複合薬用フィルムから裁断して薬剤の最終製品とした。

本発明によるエストラジオール経皮剤 (OTP) の製造工程は要約すれば次の工程から実質的に構成される、

- エストラジオールの溶液又は微細な懸濁液をアクリル酸エステル及び酢酸ビニルの共重合体の適当な混合物に添加する、
- アクリル共重合体中に活性成分を分散して得られた混合物を、使用の際に除去される、シリコン被覆の紙又はポリエステルの保護ライナーに薄い層として塗布する、
- アクリル共重合体から成り、エストラジオールにより形成された液状接着

- こうして製造した複合薬用フィルムを、治療に適した活性成分の所要量を含むような適当な形状と面積の部分に裁断すれば、経皮剤の最終製品が得られる。

ラジカル重合で得られる最終共重合体のアクリル成分、即ちアクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸、及びアクリル酸ヒドロキシエチルと、活性成分の溶剤となる酢酸ビニルとを定性的、定量的に適当に選定することが、エストラジオールがマトリックス中で長期間安定で、活性成分が結晶化することなく、このエストラジオールを長い期間にわたって放出するための経皮剤システムの形成に適している。

更に後述するように、皮膚にこの経皮剤を貼り付けた後の更年期の患者の血清中のエストラジオールのレベルは、薬剤の貼付期間中、拡散速度限定膜と促進剤としてエタノールとを使用した薬剤の貼付期間中に比べて一層一定であり、意外なことに本発明のOTPを貼付した後の吸収の程度は該促進化されたシステムの場合と同様であった。

剤フィルムを30°C~80°Cの間の温度で常圧又は減圧で乾燥して、溶剤を蒸発させる。

- 薬剤の外側カバーとなる薄い可換性の水を通さないフィルム（薄板）を貼り付ける、
- 上述のように調製した複合薬用フィルムを所要の形状と面積の部分、例えばエストラジオール 4 mg を含む薬剤として 18 cm² の面積に裁断する、
- 別法として、例えば接着剤混合物を外側カバー又は中間ライナーに塗布することも可能である。その後の工程は適当な最終複合薬用フィルムを調製するように実施される。

生体外でのエストラジオールの放出

本発明により調製したOTP (「DERMESTRIL」) からのエストラジオールの放出を生体外で次の方法で試験した。

DERMESTRIL OTP から表面積が 6 cm² で 1.33 mg のエストラジオールを含む円板を切り取り、支持体に取り付けて、1 l のガラス容器と回転羽根を備えた USP XXII の溶解試験装置の底に置いた。毎分50回の速度で回転する羽根と支持体との間隔は 2.5 cm で、溶解用の液体は温度32°Cの水 900 ml であった。

溶液各 1 ml を実験開始後 2, 4, 6, 8, 12, 24 及び 36 時間後に採取し、エストラジオールの含有量をHPLC (高速液体クロマトグラフィー) により測定した。この試験を6回繰り返した。

放出されたエストラジオールの量をミリグラム、及び各時間に於けるDERMESTRIL中のエストラジオールの表示含有量の百分率として、表1に示した。

表 1

生体外試験で放出されたエストラジオールのミグラムと百分率

時間 (h)	mg	表示%
2	0.66	16.5
4	0.95	23.8
6	1.25	31.2
12	1.70	42.5
24	2.48	61.9
36	3.20	80.0

表 1 が示す時間の放出速度は直線的で、次式で表すことができる、

$$R = 0.8966 + 0.0646 \times h$$

ここで R は放出されたエストラジオールの mg、h は時間である。表 1 が示すように、膏剤に含まれたエストラジオールの約 30 % が 6 時間後に、約 60 % が 24 時間後に、約 80 % が 36 時間後に放出された。

表 2

本発明による O T P (DERMESTRIL) 2 個又は市販 O T P (対照 O T P) 2 個 (DERMESTRIL 及び対照 O T P はいずれも各 4 mg のエストラジオールを含む) とを付着してから種々の時間後の血清中のエストラジオールのレベルの平均値と被験者 20 名の SD (個体差)。

時間	エストラジオール pg/ml ± SD	
	DERMESTRIL	対照 O T P
0	1.96 ± 3.94	2.06 ± 3.81
2	5.34 ± 7.87	31.13 ± 29.45
6	25.27 ± 34.54	67.65 ± 42.57
8	42.46 ± 31.52	68.91 ± 25.86
12	55.07 ± 46.51	61.35 ± 21.26
24	51.86 ± 28.63	53.35 ± 16.76
36	56.28 ± 32.87	61.37 ± 23.31
48	44.43 ± 24.13	49.34 ± 18.37
60	47.74 ± 30.17	42.78 ± 21.19
72	41.02 ± 22.29	30.48 ± 15.34
84	40.03 ± 19.87	22.33 ± 12.87
96	35.18 ± 19.73	19.85 ± 9.16
108	8.80 ± 6.51	7.49 ± 5.39
120	7.01 ± 5.91	5.76 ± 4.89
C ...	66.18 ± 45.0	87.35 ± 29.87
I ...	35.00 ± 19.8	18.80 ± 18.99
AUC (0-96 h)	4286 ± 2409	4268 ± 1226

表 2 の結果から、濃度/時間曲線の下面積 (AUC) は両方の処理に於いてあまり差がないと言える。即ち DERMESTRIL の AUC は 4286 ± 2409 (SD) で、対照 O T P ではこれが 4268 ± 1226 (SD) であった。

このことは DERMESTRIL からのエストラジオールの生体利用可能性が対照 O T P の場合と同一であることを示しており、DERMESTRIL が吸収促進剤を含んでいないのでこれは驚嘆すべき結果である。

DERMESTRIL からのエストラジオールの生体利用可能性

生体利用可能性の研究は閉経後の女性に対して実施し、その際 DERMESTRIL と、拡散速度限定膜として特設付けられ且つ溶剤及び吸収促進剤としてエタノールを含む市販の O T P (以下「対照 O T P」と称する) とを比較した。

本発明により調製した、18 cm² 当たり各 4 mg のエストラジオールを含む DERMESTRIL 膏剤 2 個、又は同じく 4 mg のエストラジオールを含む対照 O T P 2 個を、96 時間で 1 回適用するためにそれぞれ被験者の皮膚に貼付した。

被験者 20 名に就いて試験し、2 回の処理の間に適当な洗浄期間を置いて、交叉試験方式により膏剤を貼付した。

血清中のエストラジオールは RIA (ラジオイムノアッセイ) により測定した。エストラジオールの血清中のレベルを pg/ml の単位で図 1 及び表 2 に示す。表 2 には測定された最高濃度の平均値 (C_{max}) と最高値の時間 (t_{max})、並びに投与後の 0~96 時間の期間での濃度/時間曲線の面積 (AUC) とが示してある。

皮膚に対する影響

本発明により調製した O T P の皮膚に対する影響を、体重が 300~400 g の雄のモルモット 10 匹に就いて試験した。

モルモットの予め剃った左の肩甲骨の付近に膏剤を付着した。約 0.89 mg のエストラジオールを含む 2×2 cm の膏剤を DERMESTRIL から抜断して剃った皮膚に貼り付けて約 6 時間放置した。膏剤の影響は貼り付けてから 24 時間後の紅斑又は水腫の発生により次の点数で評価した。

点数	紅斑	水腫
0	影響なし	影響なし
1	僅か	僅かな水腫
2	中程度	中程度の水腫
3	著しい	ひどい水腫

更にこの膏剤による感作の可能性を調べるために、7 日後に同じ点数によりこの試験を繰り返した。

10 匹のモルモットに就いての紅斑に関する点数の合計は、1 匹だけが僅かの紅斑を示したので、30 の内の 1 であった (得られる最大の点数が 30 である)。

いずれの動物にも水腫の発生は見られなかった。

7 日後に行った感作の試験では、どの動物にも紅斑、水腫のいずれも生じなかった。即ちこの実験条件では本膏剤は皮膚に対して影響がなく、又感作しないことが判明した。

例 2~4 と比較例 1~7

表 3 に例 1~4 と比較例 1~7 のマトリックスの配合が概めてある。

表 3

アクリル化合物のラジカル重合によって得られた共重合体を含むマトリックスの相当する調合物の配合量を表3に示す。これらのOTPに就いて安定性と6人の被験者による接着と皮膚に対する影響とを試験した。11の調合物に就いて得られた試験結果も又表3に記載してある。

この結果から、調合物の1~4、特に1が「モノリシック」経皮剤のマトリックスに要求される性質を示すことが判る。これに対して、比較例1~7として表に挙げたその他の配合物は例えば変色(配合物6~10)、皮膚に対する許容できない影響(配合物5)、認容できない粘着性(配合物6、7、9、11)のような欠点があった。

種々の調合物に於けるアクリル共重合体及び他の物質の単量体の百分率とこれらの共重合体から得られたマトリックスの性質

配合物	例				比較例						
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7
2-EHA	62.6	61.5	63.4	57.9	66.9	62.2	63.1	64.0	59.2	56.6	64.2
MA	26.4	33.0	21.5	19.5	0.0	26.4	21.5	16.5	25.1	24.0	16.5
VA	5.6	0.0	9.8	8.9	28.0	5.6	9.8	14.0	5.3	5.1	14.0
AA	4.4	5.5	3.6	3.3	0.0	4.3	3.5	2.7	4.1	3.9	2.8
IMA	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
HEA	1.0	0.0	1.8	1.6	5.0	1.0	1.8	2.5	1.0	0.9	2.5
TA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.0
HR	0.0	0.0	0.0	9.1	0.0	0.0	0.0	0.0	4.8	9.1	0.0

特徴

エストロゲン

溶解性	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
変色	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
粘着性	G	G	M	G	G	B	B	G	B	G	S
皮膚への影響	G	M	M	M	B	G	G	M	G	M	G

符号の説明: B = 不可; M = 可; G = 良; S = 強すぎる
+ = 有り; - = 無し

物質:

2-EHA = アクリル酸2-エチルヘキシル
MA = アクリル酸メチル
VA = 酢酸ビニル
AA = アクリル酸
GMA = メタクリル酸グリシジル
HEA = アクリル酸ヒドロキシエチル
TA = チタンアセチルアセトナト
HR = 炭化水素樹脂

補正書の翻訳文提出書(特許法第184条の8)

平成6年5月19日

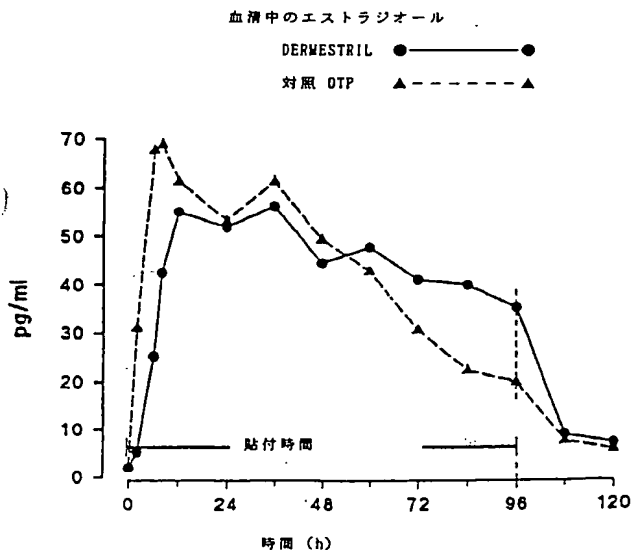


図1

DERMESTRIL OTP又は対照OTPを96時間貼付した間の閉経後の婦人20名の血清中のエストラジオールのレベルの平均値

特許庁長官殿

1. 特許出願の表示

PCT/EP92/02704

2. 発明の名称 エストラジオール経皮投与用のアクリル系接着性共重合マトリックスを備えた新規な調合物

3. 特許出願人

住 所 イタリア共和国 アイー20052 モンザ
7 ビア パロサ ディ ソブラ
名 称 ロッタ リサーチ ラボラトリウム ソチエタ ペル
アツィオニ
国 籍 イタリア共和国

4. 代理人

住 所 〒160 東京都新宿区新宿4丁目3番17号
HK新宿ビル7F 電話3357-5171
氏 名 (7904) 井理士 中 島 淳

5. 補正書の提出年月日

1993年6月9日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通

1. 水を通さないフィルム（外側カバー）に支持され使用時に取り除く保護ライナーで被覆され、且つ内部に活性成分を溶解又は分散した感圧接着性重合体（マトリックス）から成る、17 β -エストラジオールを皮膚に長期にわたって放出する経皮薬用膏剤に於いて、前記感圧接着性重合体が（マトリックスに対する重量百分率で）、
 - 約 50%~70% のアクリル酸2-エチルヘキシル、
 - 約 20%~40% のアクリル酸メチル、
 - 約 2%~ 8% のアクリル酸、
 - 約 2%~10% の酢酸ビニル及び
 - 約0.5%~ 3% のアクリル酸ヒドロキシエチルのラジカル共重合により得られることを特徴とする前記経皮薬用膏剤。
2. 前記感圧接着性重合体が（マトリックスに対する重量百分率で）、
 - 55%~ 65%、特に 61%~64% のアクリル酸2-エチルヘキシル、
 - 24%~ 32%、特に 25%~28% のアクリル酸メチル、
 - 3%~ 5%、特に 4%~ 5% のアクリル酸、
 - 3%~ 7%、特に 4%~ 5% の酢酸ビニル及び
 - 0.7%~1.5%、特に 約 1% のアクリル酸ヒドロキシエチルのラジカル共重合により得られることを特徴とする請求の範囲第1項記載の経皮薬用膏剤。
3. その他の物質を重量百分率でマトリックスの 0.5% 未満の量で接着性共重合体に添加してあることを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項記載の経皮薬用膏剤。

以下元の請求の範囲第4項乃至第9項が続く。

B. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classifications, give each, followed by 1)		
According to International Patent Classification (IPC) or to new European Classification and IPC		
Int.Cl. 5 A61K9/70; A61K31/565		
B. FIELD(S) SEARCHED		
Minimum Classification Sought?		
Chemical System	Classification System	
Int.Cl. 5	A61K	
Descriptive Symbol Also Was Minimum Designation? In the Case the said Descriptive are Indicated in the Field Searched?		
D. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT?		
Category *	Character of Document, ¹⁾ and Information, where appropriate, of the relevant passages ²⁾	Reference to Class No. ³⁾
P, Y	EP, A, D 484 543 (TEIJIN LIMITED) 13 May 1992 see claims see page 7, line 19 - line 31 see page 7, line 12 - line 13 see page 14, line 1 - line 9 & WO, A, 9 116 044 (TEIJIN LIMITED) 31 October 1991	1-9
Y	WO, A, 8 907 951 (RIKER) 8 September 1989 see claims see page 6, line 1 - line 35 see page 7, line 6 - line 20 see page 7, line 35 - line 37 see page 8, line 35 - line 37 see page 9, line 1 - line 5 see page 10, line 33 - line 36 see page 11, line 1 - line 15	1-9
<p>* Typical categorization of cited documents: ¹⁾</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier document not published on or after the international filing date</p> <p>"C" document in which two or more events are priority international filing date is used to establish the publication date of certain claims or other general results (as specified)</p> <p>"D" document referring to or containing disclosures, art, publications or other events</p> <p>"E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"F" later document published after the international filing date of priority claim and not in itself of any significance but used to substantiate the principle or theory underlying the invention</p> <p>"G" document of particular relevance the relevant document cannot be described as prior art should be mentioned in terms of its relevance only</p> <p>"H" document of particular relevance the claimed invention depends on particular features or substantive ways that the document, from consideration being directed to a person skilled in the art</p> <p>"I" document disclosure of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
10 FEBRUARY 1993		18.02.93
International Searching Authority		Signature of Authorizing Official
EUROPEAN PATENT OFFICE		SCARPONI U.

This memo lists the present family members relating to the present document cited in the above-mentioned international search report. The members are so compared in the European Patent Office (EPO) file on the European Patent Office in its way under for these purchases which are merely given for the purpose of information.

10/02/93

Formal document issued by secretariat	Publication date	Formal family member(s)	Publication date
EP-A-0484543	13-05-92	AU-A- 7658291	11-11-91
		CA-A- 2062828	25-10-91
		WO-A- 9116044	31-10-91
WO-A-8907951	08-09-89	AU-A- 2097892	22-10-92
		AU-B- 630347	29-10-92
		AU-A- 3289893	22-09-89
		EP-A- 0402407	19-12-90
		JP-T- 3502925	04-07-91

フロントページの続き

(72)発明者 マコベッチ、フランチェスコ
イタリア共和国 アイー20052 モンザ
72 ビア ポイト

(72)発明者 コルデス、ギエンター
ドイツ連邦共和国 デー—42799 ライヒ
リングン カールーフーシェンス ストラ
ーセ 15
(72)発明者 フィッシャー、ヴィルフレッド
ドイツ連邦共和国 デー—83646 パート
テルツ オーブレス グリースフェルト
62

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.